



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 11 616 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 11 616.7  
㉑ Anmeldetag: 20. 3. 97  
㉒ Offenlegungstag: 24. 9. 98

⑥ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 417/14**  
A 61 K 31/425  
C 07 B 35/02  
// (C07D 417/14,  
277:34,333:64,263:56)

**DE 197 11 616 A 1**

⑦① Anmelder:

Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim,  
DE

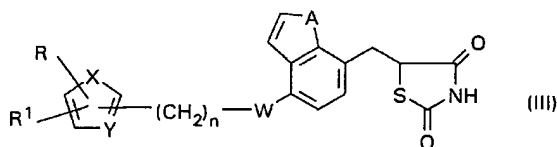
⑦② Erfinder:

Wolff, Hans-Peter, Dipl.-Chem. Dr., 69469  
Weinheim, DE; Witte, Ernst-Christian, Dipl.-Chem.  
Dr., 68165 Mannheim, DE; Kühnle, Hans-Frieder,  
Dipl.-Chem. Dr., 69469 Weinheim, DE

⑤④ Verbessertes Verfahren zur Herstellung von Thiazolidindionen

⑤⑦ Verbessertes Verfahren von Verbindungen der Formel  
III

mit aktiviertem Aluminium in einem protischen Lösungs-  
mittel.



worin

A CH=CH oder S

W O

X S, O oder NR<sup>2</sup>, wobei der Rest R<sup>2</sup> Wasserstoff oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl ist,

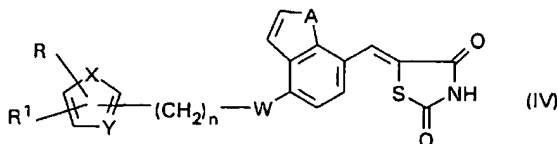
Y CH oder N,

R Naphthyl, Thienyl oder Phenyl, das gegebenenfalls mit  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkoxy, F, Cl oder Brom mono- oder  
disubstituiert ist,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und

n 1-3 bedeutet,

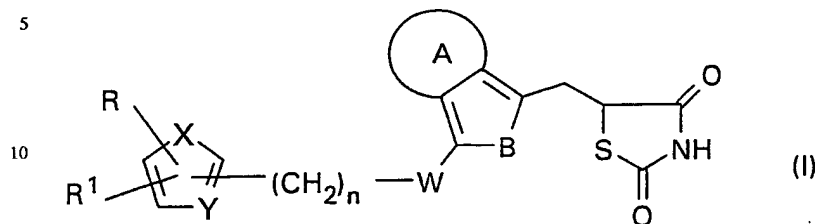
durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IV



in welcher A, W, X, Y, R, R<sub>1</sub> und n die oben angegebene  
Bedeutung besitzen,

**DE 197 11 616 A 1**

In der Anmeldung WO 94/27995 sind Thiazolidindion-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben.



15 worin

A einen carbocyclischen Ring mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder einen heterocyclischen Ring mit max. 4 Heteroatomen darstellt, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel bedeuten, und die Heterocyklen gegebenenfalls an einem oder mehreren Stickstoffatomen ein Sauerstoffatom tragen können,

20 B -CH=CH-, -N=CH-, -CH=N-, O oder S,

W CH<sub>2</sub>, O, CH(OH), CO oder -CH=CH-,

X S, O oder NR<sup>2</sup>, wobei der Rest R<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl ist,

Y CH oder N

R Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Phenyl, das gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkoxy, F, Cl, oder

25 Brom mono- oder disubstituiert ist,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und

n 1-3

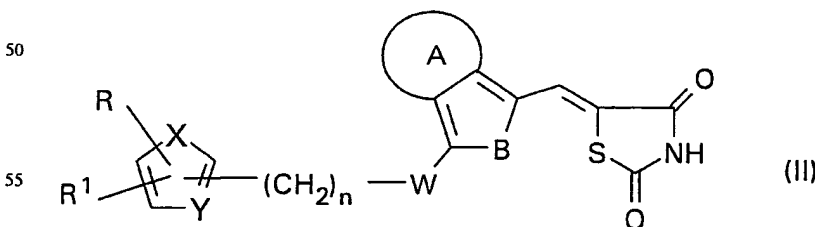
bedeutet, sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere und physiologisch verträglichen Salze.

30 Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit Basen Salze bilden, da sie am Thiazolidindion-Ring eine saure NH-Gruppe besitzen. Geeignete pharmazeutische Salze sind beispielsweise Alkalisalze wie die Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze wie die Calcium- oder Magnesiumsalze, andere Metallsalze wie z. B. Aluminiumsalze, Ammoniumsalze oder Salze mit organischen Basen wie z. B. Diethanolamin, Ethylendiamin, Diisopropylamin und andere. Besonders bevorzugt ist das Natriumsalz. Die Herstellung der Salze erfolgt beispielsweise durch Behandeln der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einer stöchiometrischen Menge der entsprechenden Base in an sich bekannter Weise.

Die Herstellung der Verbindungen erfolgt üblicherweise durch nachträglichen Aufbau des Thiazolidindion-Ringsystems nach einem an sich bekannten Verfahren über alpha-halogenierte Carbonsäuren. Zur Herstellung dieser Carbonsäuren wird eine aromatische Aminogruppe diazotiert und das Diazoniumsalz mit Acrylsäureethylester in Gegenwart von Halogenwasserstoffsäure und Kupfersalzen umgesetzt. Dieses Verfahren besitzt für die Herstellung von Mengen im Multi-kg-Maßstab einige Nachteile in Bezug auf Sicherheit, Upscaling, Handling und Syntheseaufwand. Unter anderem muß bei der Umsetzung der aromatischen Amine zu den alpha-halogenierten Carbonsäuren diazotiert und mit giftigem Acrylsäureester umgesetzt werden, wobei diese Reaktion mit unbefriedigenden Ausbeuten verläuft. Außerdem ist die Übertragung dieser Reaktion in einen größeren Maßstab aus Sicherheits- und Umweltschutzgründen äußerst problematisch.

45

Ein weiteres erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren besteht in der katalytischen Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel II,



worin A, B, W, X, Y, R, R<sup>1</sup> und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

60 Die katalytische Hydrierung gestaltet sich jedoch sehr aufwendig. Insbesondere bei den Verbindungstypen, die zusätzlich zu dem im Thiazolidindion-Ring enthaltenen Schwefel ein weiteres Schwefelatom im Molekül tragen, ist mit einer Vergiftung des Katalysators durch Schwefel zu rechnen, der zu sehr langen Reaktionszeiten führt und eine mehrfache Erneuerung des Katalysators notwendig macht.

Aus der Literatur ist ein weiteres Verfahren zur Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel II bekannt, das darin besteht, daß man als Reduktionsmittel Magnesium verwendet [z. B. C. C. Cantello et al. in J. Med. Chem 37 3977 (1994)].

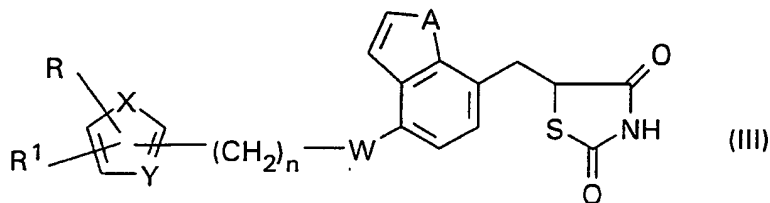
65 Durch diese Methode können die beim katalytischen Verfahren auftretenden Störungen durch den im Molekül enthaltenen Schwefel umgangen werden, jedoch tritt im Falle der oben genannten Verbindungen der allgemeinen Formel II

eine partielle Reduktion des fünfgliedrigen ungesättigten Heterocyclus ein, die zu schwer abtrennbaren Verunreinigungen der gewünschten Produkte führt.

Überraschend wurde nun gefunden, daß sich Verbindungen der allgemeinen Formel II nach der zuletzt geschilderten Methode glatt und in hoher Reinheit reduzieren lassen, ohne daß eine partielle Reduktion der Doppelbindungen des fünfgliedrigen heterocyclischen Ringsystems stattfindet, wenn man anstelle von Magnesium als reduzierendem Agens metallisches Aluminium verwendet, wobei das Aluminium vorteilhafterweise durch Behandeln der Oberfläche mit Salzen edlerer Metalle aktiviert wird.

Das Verfahren findet insbesondere Anwendung auf eine Auswahl besonders wertvoller Unterklassen der allgemeinen Formel I, die nachfolgend unter der allgemeinen Formel III zusammengefaßt sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (III),



worin

A CH=CH oder S

W O

X S, O oder NR<sup>2</sup>, wobei der Rest R<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl ist,

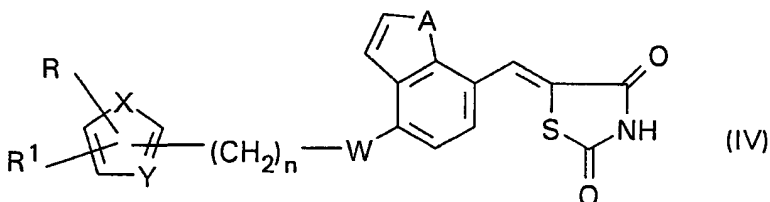
Y CH oder N,

R Naphthyl, Thienyl oder Phenyl, das gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkoxy, F, Cl oder Brom mono- oder disubstituiert ist,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und

n 1-3 bedeutet,

indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher A, W, X, Y, R, R<sub>1</sub> und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit aktiviertem Aluminium in einem protischen Lösungsmittel reduziert. Die Aktivierung der Oberfläche des Aluminiums kann durch Behandeln mit Metallsalzen erfolgen, die in der Spannungsreihe über Aluminium stehen. Besonders geeignet ist eine verdünnte Lösung von Quecksilberchlorid. Das Aluminium kann in Form von Spänen, Grieß oder Pulver eingesetzt werden. Als protische Lösungsmittel kommen bevorzugt niedere Alkohole, insbesondere Methanol, aber auch Wasser in Frage. Zur Verbesserung der Löslichkeit können aprotische organische, mit Alkoholen oder Wasser mischbare Lösungsmittel zugesetzt oder zum überwiegenden Anteil verwendet werden. Die Reaktion wird bei 0-80°C, bevorzugt bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur bis 40°C durchgeführt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die neue Methode zur Herstellung der Verbindung der Formel (III) erläutern, ohne die Methode auf die genannte speziellen Fälle zu beschränken. Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV erfolgt nach den in WO 94/27995 angegebenen Verfahren.

#### Beispiel 1

5-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-ylmethyl}thiazolidin-2.4-dion

##### a) Herstellung von aktiviertem Aluminium

5 ml einer gesättigten Lösung von Quecksilber-II-chlorid in Ethanol werden mit Ethanol auf 50 ml verdünnt und mit 10 g Aluminium-Nadeln kurz geschüttelt. Dann wird die Lösung abdekantiert und die Nadeln 2 mal mit Ethanol, einmal mit Diethylether und einmal mit Tetrahydrofuran gewaschen.

##### b) Titelverbindung

Eine Lösung von 2,03 g (4,3 mmol) 5-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-ylmethyl}-thiazolidin-2.4-dion (Fp. 204-207°C) in 130 ml Tetrahydrofuran wird mit 10 g aktivierten Aluminium-Nadeln und

1 ml Wasser versetzt. Dann erhitzt man 50 min. unter Rühren auf 50°C und filtriert die festen Anteile ab. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand mit einem Gemisch von 88 Vol.-Teilen Toluol, 10 Vol.-Teilen 2-Butanon und 2 Vol.-Teilen Eisessig an Kieselgel chromatographiert.  
Ausbeute: 1.65 g (83%), Fp. 204–206°C.

## Beispiel 2

5-{4-[2-(5-Methyl-2-(thien-2-yl)-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-ylmethyl}-thiazolidin-2.4-dion

Wird nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode aus 5-{4-[2-(5-Methyl-2-(thien-2-yl)-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-ylmethyliden}-thiazolidin-2.4-dion (Fp. 229–234°C) erhalten: Ausbeute: 57%, Fp. 115–117°C.

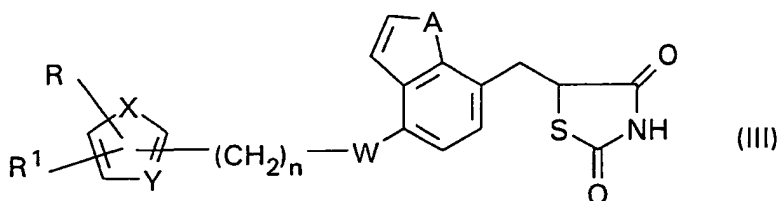
## Beispiel 3

5-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-naphth-1-ylmethyl}-thiazolidin-2.4-dion

Wird nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode aus 5-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-naphth-1-ylmethyliden}-thiazolidin-2.4-dion erhalten: Ausbeute: 76%, Fp. 170–172°C.

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III



worin

A CH=CH oder S

W O

X S, O oder NR<sup>2</sup>, wobei der Rest R<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl ist,

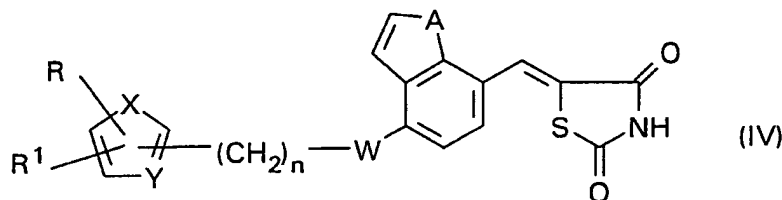
Y CH oder N,

R Naphthyl, Thienyl oder Phenyl, das gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkoxy, F Cl oder Brom mono- oder disubstituiert ist,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und

n 1–3 bedeutet,

**dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel IV



in welcher A, W, X, Y, R, R<sub>1</sub> und n die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit metallischem Aluminium in einem protischen Lösungsmittel reduziert.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das eingesetzte metallische Aluminium durch Behandeln der Oberflächen mit Salzen edler Metalle aktiviert wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivierung des Aluminiums mit einer Quecksilberchlorid-Lösung erfolgt.